Aus der Orthopädischen Klinik der Universität München
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Fritz Lange.

Über die verschiedene Entstehung von angeborenen Missbildungen.

Mitteilung eines eigenartigen Falles mehrfacher schwerer Mißbildung, für dessen Entstehung Involutionsvorgänge des Uterus eine Rolle gespielt haben können.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
WILLY SPISSMANN
aus Karlsruhe.

1 9 NOLTE 3 8

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Referent: Prof. Dr. Max Lange,
Oberarzt der orthopäd. Klinik der Universität München

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 6. 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Trotz des großen Interesses, das die Mißbildungen schon zu allen Zeiten erregten, ist ihre Entstehung bis jetzt noch nicht völlig geklärt. Gerade heute, wo wir das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses haben, kommt der Feststellung der Ursachen für die Entstehung von Mißbildungen eine besondere Bedeutung zu. Gilt es doch nach Unterscheidungsmerkmalen zu suchen, die eine scharfe Trennung der ererbten und nichtererbten Formen der Mißbildungen ermöglichen. Selbst der Begriff der Mißbildung ist noch nicht einheitlich festgelegt. Die Schwierigkeiten liegen darin, daß es keine festen Grenzen gibt zwischen Norm und Mißbildungen, daß es vielmehr sogar möglich ist, fortschreitende Reihen aufzustellen von der Norm über die Variationen zu den Mißbildungen geringen, schweren und schwersten Grades. E. Schwalbe versuchte zwar, die Grenze zwischen Variation und Anomalie durch die Funktionsschädigung zu kennzeichnen: „Durch eine Variation, sei sie noch so weitgehend, kann niemals eine Funktionsschädigung gesetzt werden." Zuverlässige und sichere Entscheidungen sind jedoch auch damit, wie er selbst betont, nicht durchführbar. E. Schwalbe, dessen Definition allgemein anerkannt wird, sieht in der Mißbildung „die während der foetalen Entwicklung zustandegekommene, also angeborene Veränderung der Form eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme des ganzen Körpers, welche außerhalb der Variationsbreite der Spezies gelegen ist". Die Mißbildung ist also ein Dauerzustand des Körpers, der durch eine Störung der foetalen Entwicklung entstanden ist. Ivar Broman erweitert diese Auffassung, indem er auch die durch Störungen der postnatalen Entwicklung entstehenden Formen mit einbezieht.

Über die Entstehung der Mißbildungen sucht die teratologische Forschung nach zwei Richtungen hin Klarheit zu erhalten und unterscheidet deshalb zwischen formaler und kausaler Genese. Die formale Genese umfaßt die morphologischen Vorgänge, die sich bei der Entwicklung der Mißbildungen abspielen, sie ist also die Entwicklungsgeschichte der Mißbildungen und als solche das Forschungsziel der Entwicklungsmechanik. Sie beweist u. a., daß alle Mißbildungsursachen zu durchaus unspezifischen Formen führen. Es ist daher gefährlich, aus der Ähnlichkeit der äußeren Form von Mißbildungen auf die Ähnlichkeit oder gar Identität ihrer Ursachen zu schließen. Denn die mißbildende Ursache kann die prospektive Bedeutung eines Zellkomplexes immer nur innerhalb seiner prospektiven Potenz ändern, daher kann die Form der Mißbildung, welche Ursache sie auch immer haben mag, die Grenze der prospektiven Potenz nicht überschreiten.

Die kausale Genese befaßt sich mit den Ursachen der Mißbildungen. Der Verlauf der normalen Entwicklung eines befruchteten Eies wird vor allem bestimmt durch den gesunden Chromosombestand der beiden Keimzellen und durch die normale Umgebung des Eies. Rein theoretisch kann eine Störung jedes einzelnen dieser Faktoren oder beider zusammen zu einer Störung des gewöhnlichen Entwicklungsganges und damit zu einer Mißbildung führen. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen bestätigen diese Überlegung. Mißbildungen können also entstehen durch gestörte Erbfaktoren oder durch Veränderungen der Umweltbedingungen, und wir unterscheiden zwischen primären Mißbildungen, die durch Schädigung der Keimzellen, also gen-bedingt entstehen, und sekundären Mißbildungen durch Schädigung der befruchteten Eizelle. Schließlich kann eine Mißbildung auch durch das Zusammenwirken von Keimzellenschädigungen und Umweltstörungen entstehen, wie das neuerdings beim angeborenen Klumpfuß angenommen wird. Der genaue Anteil jedes einzelnen Faktors wird sich dabei nachträglich kaum feststellen lassen, man wird also von vorwiegend keimbedingten oder vorwiegend umweltbedingten Mißbildungen sprechen müssen.

Eine keimbedingte Mißbildung wird nur selten auf eine Mutation oder Idiovariation, also auf eine plötzlich auftretende sprunghafte Veränderung im Chromosom- oder letzthin Genbestand einer Keimzelle zurückzuführen sein. Weit mehr wird sich eine Häufung von gleichgearteten Fällen in der betreffenden Familie zeigen und damit auf eine vererbliche Veränderung im Keimplasma hinweisen. Beim einfach dominanten Erbgang wird stets eine ununterbrochene Ahnenreihe von Befallenen bestehen, während bei unregelmäßig dominanter Vererbung Lücken in der Reihe der Erkrankten auftreten. Wird ein Merkmal rezessiv vererbt, so sind die Eltern phänotypisch meist gesund, erkrankt sind bestenfalls Geschwister der Eltern oder die Großeltern. Meist findet sich eine Häufung von Verwandtenehen beim Auftreten rezessiver Merkmale; es muß jedoch beachtet werden, daß eine rezessive Anlage, die in der Bevölkerung häufig ist, auch bei Fremdheiraten manifest wird und daher in jeder Generation auftreten kann. Nach den Mendel'schen Gesetzen wird eine rezessive Anlage bei 25% der Nachkommen offenbar. Für den Menschen mit seiner geringen Kinderzahl stimmt diese Zahl nur bei großen Zusammenfassungen. In der einzelnen Familie kann also ein rezessives Merkmal durch mehrere Generationen hindurch unbemerkt weitergetragen werden. Wird ein solches rezessives Merkmal gar polyhybrid vererbt, so ist schon bei Dihybridität nur $^1/_{16}$ der Filialgeneration homozygot und damit phänotypisch krank. Die genbedingte keimplasmatische Entstehung einer Mißbildung kann also auch dann nicht völlig ausgeschlossen werden, wenn in einer Familie keine gleichartigen Verbildungen nachzuweisen sind.

Kompliziert werden diese Verhältnisse durch die geschlechtsgebundene Vererbung, bei der die betreffende Anlage an das X-Chro-

mosom gekoppelt ist. Für das Verständnis des Erbgangs geschlechtsgebundener Eigenschaften beim Menschen ist wichtig, daß der Mann heterozygot, die Frau homozygot in Bezug auf die Geschlechtschromose ist. Alle reifen weiblichen Geschlechtszellen enthalten also 23 Autosome und 1 X-Chromosom; bei der Reifungsteilung der männlichen Keimzellen dagegen entstehen nur zur Hälfte Zellen mit X-Chromosomen, während die andere Hälfte insgesamt 23 Chromosome besitzt. Männliche Individuen entstehen also immer nur durch Vereinigung einer vom Vater stammenden Keimzelle ohne X-Chromosom mit einer mütterlichen Keimzelle, d. h. die Söhne erhalten ihr Geschlechtschromosom und die damit gekoppelten Eigenschaften von der Mutter, während die Töchter ein väterliches und ein mütterliches X-Chromosom besitzen. Hat also die Mutter phänotypisch ein rezessives geschlechtsgebundenes Merkmal, so wird dieses bei allen Söhnen manifest werden, da es ja durch nichts überdeckt werden kann; bei den Töchtern dagegen wird es nur dann zutage treten, wenn es gleichzeitig auch beim Vater vorhanden ist. Ein nur im Genotyp der Mutter vorhandenes geschlechtsgebundenes Merkmal wird sich immer nur bei Söhnen, nie bei Töchtern zeigen; und zwar wird von den Söhnen jeweils nur die Hälfte krank sein, da nur die Hälfte der reifen Eizellen diesen rezessiven Faktor enthält. Besitzt der Vater ein rezessiv geschlechtsgebundenes Merkmal, so wird es, eine genotypisch gesunde Mutter vorausgesetzt, bei den Töchtern nur den Genotypus verändern, während alle Söhne gesund sind. Eine rezessiv geschlechtsgebundene Anlage wird also bei Männern häufiger manifest als bei Frauen, von den scheinbar gesunden Frauen ist jedoch eine ganze Anzahl bereits genotypisch krank und damit eine Gefahr. Eine dominante Anlage dagegen wird bei den Töchtern häufiger manifest als bei den Söhnen. Wie die neuesten Ergebnisse der Vererbungslehre, vor allem der Zwillingsforschung zeigen, werden diese Verhältnisse noch dadurch kompliziert, daß das Manifestwerden von Erbanlagen auch noch abhängig ist von verschiedenen veränderlichen Eigenschaften dieser Anlagen und von der Umwelt (v. Verschuer).

Eine Schädigung der Keimzellen ist möglich durch Gifte. Die Vererbung solcher Schäden ist noch umstritten. Forel ist der Ansicht, daß diese Änderungen der Erbmasse von den altfixierten Erbeigentümlichkeiten bald wieder eliminiert werden, während Stieve die Keimschädigung als Teilerscheinung einer allgemeinen Umstimmung des ganzen Organismus auffaßt und sie für vererbbar hält. Ebenso widersprechend wie diese Theorien sind die Tatsachen. Morphinisten, deren sexuelle Funktionen ja meist verloren gehen, zeugen zum Teil gesunde Kinder, während andere erhebliche Entwicklungsstörungen aufweisen. Auch der Alkohol kann zu toxischen Keimschädigungen führen. Stockard's Versuche an Meerschweinchen zeigen, daß die Nachkommenschaft chronisch alkoholisierter Tiere quantitativ geringer ausfällt, großenteils lebensunfähig

ist und oft Mißbildungen aufweist. Auch andere Autoren berichten von Mißbildungen bei der Nachkommenschaft alkoholgeschädigter Tiere, während beim Menschen eine Alkoholschädigung des Keimplasmas heftig umstritten wird. So wird auch für einzelne Fälle von spastischen Lähmungen (Little'sche Erkrankung) Alkoholismus bei einem Teil der Eltern als Ursache angeführt.

Die sekundären Mißbildungen entstehen durch Schädigungen der Frucht, durch Einwirkung äußerer Ursachen auf eine primär unveränderte, ihrer Erbmasse nach gesunde Zygote während deren Embryonalentwicklung. Sie sind also Paravariationen (Siemens) oder Modifikationen (Baur). Eine große Rolle unter den äußeren Ursachen spielten mechanische Momente, die man lange Zeit für die Entstehung fast der meisten Mißbildungen verantwortlich machen zu können glaubte. Druck der Uteruswand auf die Frucht, Raumbeengung im Uterus durch frühzeitige Uteruskontraktionen, abnorme Enge des Amnion und Fruchtwassermangel und nicht zuletzt amniotische Stränge und Bänder sollten bald leichte, bald schwerste Mißbildungen hervorbringen können. Es war jedoch bei diesem Versuch, die Mannigfaltigkeit der angeborenen Mißbildungen auf ein einheitliches Entstehungsprinzip zurückzuführen, nicht möglich, Tatsachen wie das ausgesprochen erbliche Vorkommen, die Sexualproportionen z. B. des Klumpfußes und anderes mehr zu erklären. In neuester Zeit suchen vor allem Debrunner, Hellner, Kiewe und Valentin theoretisch und experimentell die mechanischen Ursachen der Mißbildungen auf den Platz zurückzuführen, der ihnen tatsächlich zukommt*).

Auch chemische Schädigungen der Frucht können Ursache sekundärer Mißbildungen sein. Schon E. Schwalbe erwähnt Alkohol und andere Gifte als immerhin mögliche, wenn auch unwahrscheinliche Ursache von Mißbildungen. Für diejenigen Embryonen, die ihre Entwicklung im Wasser durchmachen, ist der schädliche Einfluß chemischer Faktoren auf den Entwicklungsgang bewiesen durch die Versuche von C. Herbst, J. Loeb, O. Hertwig und Stockard. So gelang es Herbst, bei befruchteten Seeigeleiern durch Zusatz von Kalium-, SO_4- oder Kalzium-Jonen zum Meerwasser Veränderungen in der Ausbildung des Skeletts, Hemmung der Entoderm- oder Förderung der Ektodermbildung hervorzurufen, während Zusatz von Lithium-Jonen zu einem abnormen Verlauf der Gastrulation führte. Diese Versuche bilden auch die Grundlage der Dysionen-Theorie von Schade, die das Zustandekommen von chemisch bedingten Mißbildungen zu erklären versucht. Danach führt Dysionie im Sinne einer Konzentrations-Steigerung zur Auflockerung der Zellmembranen, sodaß die Zellen auseinanderfallen. So bleiben ontogenetisch vorhandene Spalten be-

*) Eine grundlegende Grenzziehung bringt Max Lange in seiner soeben erschienenen „Erbbiologie der angeborenen Körperfehler" Ferd. Enke, Stuttgart.

stehen oder es können Doppelbildungen einzelner Organe oder des Ganzen entstehen. Konzentrations-Verminderung der umgebenden Lösung dagegen bewirkt eine Verschmelzung benachbarter Zellkomplexe und führt so zur abnormen Verwachsung, Verschmelzung verschiedener Anlagen und zu Riesenbildungen. Es ist allerdings nicht bekannt, welche Faktoren bei Säugern die Dysionie erzeugen, ob diese Dysionie keimbedingt oder umweltbedingt ist und an welchem Ort und zu welchem Zeitpunkt die chemischen Einwirkungen vor sich gehen.

Der Beweis einer chemischen Beeinflussung der menschlichen Frucht schien erbracht mit der Feststellung von Hirszfeld, daß die Kinder häufiger die Blutgruppe der Mutter aufweisen als die des Vaters, „da ein Teil der heterospezifischen Früchte nicht zur Entwicklung gelangen kann". Nach Haselhorst bestehen jedoch dafür keine Anhaltspunkte. Allerdings gehen aus Ehen mit den Blutgruppen O x A, wenn die Mutter A hat, 9% mehr Kinder mit A hervor als wenn der Vater A hat. Für die Ehen O x B kann jedoch kein Unterschied festgestellt werden. Auch eine regelmäßige Verminderung des Geburtsgewichtes bei Früchten, die in ihrer Blutgruppenzugehörigkeit heterospezifisch zur Mutter sind, fand sich nicht.

Wärmeschäden führen im Tierversuch zu Entwicklungsstörungen. Driesch konnte im Zweizellenstadium von Seeigeleiern allein durch Temperaturerhöhung Mißbildungen hervorrufen. Standfuß-Fischer gelang eine Abänderung der typischen Zeichnung und Färbung von Schmetterlingen durch Einwirkung abnormer Temperatureinflüsse auf die jugendlichen Embryonalzellen. Beim Menschen sind Wärmeschädigungen als Mißbildungsursache bisher nicht bewiesen. Dagegen bewirken Röntgen- und Radiumstrahlen auch beim Menschen eine Schädigung der Frucht, wie die verschiedenen Beobachtungen von Mißbildungen nach Bestrahlung während der Schwangerschaft beweisen (Döderlein und Aschenheim, Albrecht u. a.). Es treten dabei schwere Schädigungen des Zentral-Nervensystems (Mikrocephalie, Abasie, Astasie, epileptiforme Anfälle) und des Sehapparates (Mikrophthalmie, Kolobome, Optikusatrophie) auf. Eine Schädigung der Keimzellen scheint beim Menschen nach dem Alles- oder Nichtsgesetz zu erfolgen (Nürnberger), während die Keimzellen niederer Tiere durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung (O. Hertwig) so geschädigt werden, daß sie Mißbildungen hervorbringen.

Infektiöse Einflüsse auf die Frucht führen nur selten zu Mißbildungen und körperlich greifbaren Degenerationsmerkmalen. Häufiger entsteht so eine allgemeine Widerstandsschwäche besonders gegenüber Infektionskrankheiten und eine Verlangsamung oder völliges Ausbleiben der Reifung des Gefühlslebens oder der Willenssphäre.

Auch psychische Traumen wurden früher oft als Mißbildungsursache genannt. Die Mütter mißgebildeter Kinder weisen immer

wieder darauf hin, daß sie während der Schwangerschaft Gemütserschütterungen durchgemacht hätten. Ärztliche Beobachtungen entsprechend diesen Behauptungen der Mütter liegen nur in geringer Zahl vor. So weist F. von Müller auf die auffallende Häufigkeit von Entwicklungsstörungen bei unehelichen Kindern hin und gibt zu bedenken, daß die seelische Erregung der unehelichen Mutter reflektorisch zu einer Störung in der Blutversorgung der Frucht führen könne. Spitzy betont, daß für die nach dem Kriege festgestellte Zunahme der angeborenen Klumpfüße die zu jener Zeit herrschenden Elendszustände mit verantwortlich zu machen seien, die häufige Störungen in der Entwicklung verständlich machen.

Nach diesem Überblick soll versucht werden, die Ursachen im folgenden Fall von angeborenen Mißbildungen aufzusuchen:

K. F. ein vierjähriger Knabe, ist das zweite Kind gesunder Eltern. Bei seiner Geburt war die Mutter 42 Jahre alt. Sein um 8 Jahre älterer Bruder zeigt keinerlei Veränderungen, auch in der weiteren Verwandtschaft sind keine Störungen bekannt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Eine Erkrankung eines Elters zur Zeit der Konzeption oder kurz vorher, frühere operative, gynäkologische Eingriffe, Röntgen- oder Radiumbestrahlung der Mutter vor oder während der Schwangerschaft, Anwendung konzeptionsverhindernder chemischer Mittel werden verneint.

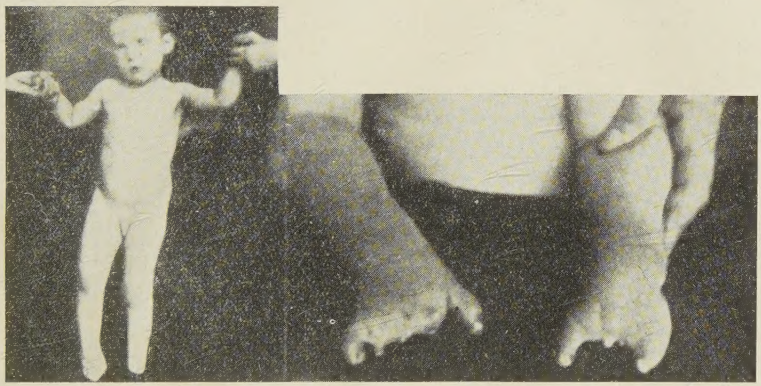
Zwischen der ersten und zweiten Schwangerschaft fand kein Abortus statt. Die Schwangerschaft verlief ebenso wie die erste ohne Besonderheiten. Die Geburt erfolgte rechtzeitig und verlief regelrecht. Auffällige Veränderungen des Amnion, abgestorbene Gliedreste oder Amnionstränge wurden nicht beobachtet, ebensowenig Schnürfurchen oder Wunden des Kindes.

Befund: Das Kind ist seinem Alter entsprechend mittelgroß, zeigt hochgradiges Schielen, Starre der mimischen Gesichtsmuskulatur und einen leichten Sprachfehler. Intellektuelle und psychische Störungen sind auch bei wiederholter Untersuchung nicht festzustellen. Die Untersuchung der inneren Organe läßt auch röntgenologisch keine Besonderheiten erkennen.

Extremitäten: Ober- und Unterarme sind bis auf die Hände normal. An ihnen sind die Mittelhandknochen völlig ausgebildet, doch ist von den Fingern an beiden Händen nur der Daumen und Kleinfinger regelrecht entwickelt, während an Stelle der übrigen Finger nur warzenartige Stümpfe vorhanden sind. Trotzdem besitzt das Kind eine gute Greiffähigkeit und ist sehr geschickt.

Beide Beine stehen in X-Bein-Stellung, rechts in einem Winkel von 165 Grad, links von 170 Grad. Außerdem besteht beiderseits eine Rekurvation von 170 Grad und geringes seitliches Schlottern. Am rechten Bein findet sich ein Defekt des

Vorfußes vom Lisfranc'schen Gelenk an. Der Fußstumpf steht in starker Supination und in 90 Grad Innenrotation zur Patella. Er ist primär nicht bis zur Mittelstellung korrigierbar. Während es leicht gelang, die Innenrotation durch Bekkenbeingips völlig zu beseitigen, wurde die Supination trotz mehrerer Redressionsversuche hartnäckig beibehalten. Der linke Fuß fehlt völlig vom oberen Sprunggelenk an. Tibia und Fibula sind einschließlich ihrer distalen Epiphysen ausgebildet, aber um 3 cm kürzer als rechts.
Schnürfurchen sind weder an den Armen noch an den Beinen vorhanden.



Gliedmaßenmißbildungen, wie sie dieser Fall zeigt, wurden lange Zeit auf umschnürende und abschnürende Einwirkung von Amnionsträngen, in einigen wenigen Fällen auch auf Nabelschnurumschlingungen zurückgeführt. Die Entstehung solcher Amnionstränge wurde verschieden erklärt. Simonart führte sie auf langsame Entzündungsprozesse im Amnion zurück und wurde von Scanzoni mit der Begründung widerlegt, eine Entzündung des gefäßlosen Amnion sei unmöglich. Küstner betrachtete Amnionenge und Fruchtwassermangel als Ursache der Stränge, da diese beiden Faktoren zu einer Berührung von Amnion und Epidermis und bei genügend langer Berührungsdauer zu Verklebungen und Verwachsungen der jungen, noch nicht verhornenden Zellen führten. Neuerdings weist Kiewe darauf hin, daß ein Teil der Amnionanomalien „zweifellos von Veränderungen des mütterlichen Nährbodens ihren Ausgang nehmen". Es ist dabei jedoch zu beachten, daß in der Literatur zahlreiche Fälle von schweren Mißbildungen bekannt sind, bei denen Störungen in der Amnionentwicklung von leichtesten bis zu schwersten Graden vorkommen und bei denen die ge-

störte Amnionentwicklung als gleichwertige Teilerscheinung der gesamten Entwicklungsstörung, nicht als deren Ursache aufzufassen ist.

Nach Grosser entstehen die Amnionstränge durch Unregelmäßigkeiten in der Entstehung der Amnionhöhle, die sich durch Dehiszenz einer ursprünglich soliden Zellmasse bildet. Ungleichmäßige Dehiszenz führt zur Bildung mehrerer, durch verschieden dicke Zwischenwände getrennter Amnionhöhlen, die schließlich durch Einschmelzung der Wände zu einer einzigen Höhle vereinigt werden. Dabei bleiben dann die Reste der Zwischenwände als Segel oder Stränge stehen. Die Entstehungszeit solcher amniotischer Stränge legen Terruhn und Grosser in die dritte Foetalwoche, da bis dahin die Amnionhöhle ausgebildet ist.

Eine Zeitlang wurden fast alle Mißbildungen auf solche Stränge zurückgeführt ohne Rücksicht auf die bereits von E. Schwalbe erhobene Forderung, daß eine amniogene Mißbildung aus den Strängen und Verklebungen des Amnions mechanisch erklärbar sein muß. Die interessanten Versuche von Debrunner und Hellner an Kaninchen bezw. Hunden über die amniogene Entstehung von Gliedmaßenmißbildungen beweisen die Richtigkeit dieser Schwalbeschen Forderung; denn sie zeigen, daß solche Stränge im Tierversuch nur dann zu Entwicklungsstörungen führen, wenn sie eine Kreislaufstörung verursachen. Maßgebend ist dabei nach Hellner im wesentlichen der Ort und die Druckstärke des Kreislaufhindernisses. So erzeugen genügend starke und langdauernde Kreislaufstörungen Nekrose und schließlich Abstoßung der betroffenen Extremität, während ein leichter vorübergehender oder dauernder Druck niemals eine Schädigung verursachen kann, sofern er keine Kreislaufstörung zur Folge hat. Demgegenüber gibt Debrunner zu bedenken, daß die jungwachsenden Gliedmaßen gegen jede von außen einwirkende Schädigung viel empfindlicher sind als ausgewachsene und daß bei einem früheren Entwicklungsstadium der Frucht schon geringfügige Abschnürungen durch Amnionstränge zu schweren Defektbildungen führen können. Schädliche Einwirkung von Amnionsträngen ist also möglich und kann zu Enddefekten führen. Das Fehlen einzelner Knochen wie der Tibia, des Radius usw. kann nicht auf amniotische Stränge zurückgeführt werden. Nach den Beobachtungen Valentin's sind Amnionstränge außerdem verantwortlich zu machen für das Entstehen jener Syndaktylieformen, bei denen die Finger stark verkrüppelt und an den Endgliedern verwachsen sind, während die Grundglieder häufig noch völlig getrennt oder doch in geringerem Maße verwachsen sind.

Die Enddefekte stellen das Ergebnis einer Abschnürung dar, die bei geringerer Stärke und Dauer nur zur Einschnürung größeren oder geringeren Ausmaßes führt. Die abgeschnürten Teile sind nur in wenigen Fällen aufzufinden; zum großen Teil verfallen sie der Auflösung und Resorption durch das Fruchtwasser. Das Stumpfende ist manchmal glatt; in anderen Fällen besteht eine Schnür-

furche, wie man das ja bei Abschnürungen erwarten sollte, und distal davon ein kleines schlaffes Anhängsel. Ein Teil der Stümpfe — so auch in unserem Fall — trägt am distalen Ende kleine warzenförmige Erhabenheiten, die mitunter auch verkümmerte Nägel aufweisen. Nach K i e w e ist diese Stumpfform an der oberen Extremität weit häufiger als an der unteren.

Die Deutung dieser Finger- und Zehenstummel ist nicht einheitlich. Man ist der Ansicht, daß sie durch Entwicklungshemmung infolge stark verminderter Blutzufuhr entstehen. Ganz abzutrennen sind die Fingermißbildungen, bei denen es sich um teilweise Defektbildung der Mittelfinger handelt, die also in das Gebiet der Spalthände gehören und endogen bedingt sind. V a l e n t i n ist der Auffassung, daß „in jedem Falle, wo man Reste von Fingern am Ende eines Stumpfes findet, die amniogene Entstehung, also die intrauterine Amputation auszuschließen ist." D e b r u n n e r glaubt dagegen, daß gerade die Fingerrudimente auf eine mechanische Ursache der betreffenden Mißbildung hinweisen. T r e f f e n d e r e R ü c k s c h l ü s s e auf die Mißbildungsursache lassen sich wohl weniger aus der Betrachtung der Form solcher Fingerstummel als aus ihrem Sitz und ihrer Funktionsfähigkeit ziehen. Kleine Fingerrudimente ohne aktive Beweglichkeit am Ende einer äußerlich und auch im Skelett völlig unveränderten Mittelhand können durch Amnioneinwirkung entstanden sein. Sitzen aber die Fingerstummel weiter proximal z. B. am Unterarm, wie man das oft sieht, und sind aktiv beweglich, oder weist die Mittelhand eindeutige knöcherne Fehlbildungen auf, für die nach den obigen Ausführungen eine amniogene Entstehung abzulehnen ist, so sind auch die Fingerstummel als Teilerscheinung einer nichtmechanisch bedingten Entwicklungsstörung aufzufassen. Auf die, wenn auch beschränkte Leistungsfähigkeit der Gliedreste, die durch eine andersartige Verteilung der Gefäße, Muskeln und Nerven erreicht wird, wies als erster P o t e l hin und führte sie als einen Beweis gegen eine mechanische Entstehung an.

Die Fingerstummel unseres Falles besitzen eine gute Greiffähigkeit. Das spricht gegen ihre amniogene Entstehung, so naheliegend sie auch auf den ersten Blick zu sein scheint. Auch die annähernde Symmetrie der Gliedmaßendefekte, namentlich an den Händen, läßt es in hohem Maße zweifelhaft erscheinen, ob Amnionstränge als Ursache angenommen werden dürfen. Denn amniogene Mißbildungen treten meist einseitig auf. In den zahlenmäßig geringeren Fällen, wo sie beide Körperseiten betreffen, weisen die veränderten Teile immer große Unterschiede auf. Auch das gleichzeitige Auftreten der Störungen im Gehirn und den Gehirnnerven kann nicht als Folge von Amnionschäden angesehen werden. Die mimische Starre des Gesichts, die deutlich an den Gesichtsausdruck bei postencephalitischen Zuständen erinnert, ist auf eine Störung im Corpus striatum zurückzuführen, die ebensowenig wie das hochgradige Schielen durch Amnionstränge entstehen kann.

Die Defekte der unteren Extremitäten scheinen dagegen bei oberflächlicher Betrachtung Abschnürungsfolgen zu sein: sie sind deutlich asymmetrisch; der Fußstumpf der rechten Seite steht in Klumpfußstellung, wie das bei bewiesenen amniotischen Abschnürungen häufig beobachtet wurde. Gerade der Klumpfuß wurde früher als das Schulbeispiel einer durch äußere Ursachen entstandenen Mißbildung aufgefaßt. Eine Zwangshaltung des Foetus infolge Raumbeengung im Uterus bei Tumoren, Fruchtwassermangel, Extrauteringravidität oder auch infolge Fesselung durch Amnionstränge sollte die Fehlhaltung bedingen. Als Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung wurde die Beibehaltung der Klumpfußstellung auch nach der Geburt angeführt. Dagegen kann eingewendet werden, daß die Bewegungsmöglichkeiten des Foetus bis zum 6. Monat sehr groß sind. Eine Bewegungseinschränkung kann also höchstens in den letzten 3 Schwangerschaftsmonaten bestehen; es ist zweifelhaft, ob diese Zeit genügt, so schwere Formen hervorzurufen. Gegen die Theorie der Zwangshaltung als Klumpfußursache spricht aber vor allem, daß in den sehr seltenen Fällen von nachgewiesenem Fruchtwassermangel trotz der dabei doch sicher stark verminderten Bewegungsmöglichkeit normale Früchte geboren wurden. Auch die Tierversuche Hellner's über die Wirkung einer Raumbeengung der Frucht im Uterus ließen zwar eine allgemein wachstumshemmende Wirkung, nie aber einen mechanisch deformierenden Einfluß erkennen.

Außer diesen experimentellen Ergebnissen erschüttern eine Reihe von klinischen Beobachtungen die exogene Entstehung des Klumpfußes. Viele Klumpfüße zeigen das hartnäckige Bestreben, die Klumpfuß-Stellung selbst nach blutiger Behandlung wieder herzustellen; dementsprechend finden sich bei diesen „rebellischen" Klumpfüßen anatomische Veränderungen in der Muskulatur, z. B. eine Vergrößerung des sehnigen Anteils des M. tib. post., welche die gewöhnlichen Klumpfüße nicht aufweisen. Es fällt ferner auf, daß gerade mit diesen rebellischen Klumpfüßen eine ganze Reihe schwerer Mißbildungen, wie Klumphand, Fingermißbildungen, Tibiadefekte und Mißbildungen im Bereich des Zentralnervensystems verbunden sind. So fand Isigkeit in 12% seines Klumpfuß-Materials gleichzeitiges Vorkommen anderer, nicht exogener Mißbildungen. Schließlich ergaben die Untersuchungen von Fetscher, Isigkeit, Mau u. a. m., daß der Klumpfuß in einem beträchtlichen Teil der Fälle erblich ist. Dabei zeigte sich, daß die Vererbung von den Eltern direkt auf die Kinder zwar möglich, aber selten ist; meist werden mehrere Generationen übersprungen. Es ergab sich weiter, daß das Verhältnis von befallenen Knaben zu befallenen Mädchen wie 2 zu 1 ist. Der Erbgang ist also bestimmt rezessiv, kann aber im einzelnen noch nicht genau formuliert werden. Wir müssen uns vorläufig damit begnügen, „daß mit Sicherheit nur zu sagen ist, daß es eine vererbbare Anlage zum Klumpfuß gibt, die bei Männern doppelt so häufig manifest

wird als bei Frauen, einen rezessiven, möglicherweise polygenen Erbgang hat und in irgend einer Weise die Sexualproportion zu Gunsten der Knaben beeinflußt".

Für einen Teil der Klumpfüße kann trotz dieser Ergebnisse die mechanische Entstehung, besonders durch Amnionstränge nicht abgelehnt werden. Es sind das die Fälle, wo die Stränge bei der Geburt noch vorhanden oder wenigstens Schnürfurchen als ihre Folgen zu sehen sind. Es gehören weiter hierher die Klumpfüße, die mit eindeutigen amniogenen Mißbildungen verbunden sind, z. B. mit amniogenen Syndaktylien oder Enddefekten. Nach den bisherigen Ausführungen trifft das für unseren Fall nicht zu. Es darf außerdem nicht außer Acht gelassen werden, daß am linken Unterschenkel Tibia und Fibula zwar verkürzt, aber einschließlich ihrer distalen Epiphyse entwickelt sind. Eine derartige Fehlbildung ist nicht als mechanische Folge einer Abschnürung erklärbar.

Eine Einwirkung mechanischer Einflüsse bei der Mißbildungsentstehung unseres Falles scheidet also aus. Es liegt zweifellos eine seltene Mißbildung vor, die in ihrer Eigenart, insbesondere auch mit den eigentümlichen mimischen Veränderungen bisher noch nicht beobachtet wurde. Die Annahme, es handle sich um eine ererbte Keimzellenschädigung, kann zwar nicht ausgeschlossen werden, läßt sich aber auch nicht eindeutig beweisen. Sie hat sicherlich nicht mehr für sich als der Versuch, die Mißbildungen dieses besonderen Falles darauf zurückzuführen, daß das ursprünglich gesunde Ei bei der schon 42jährigen Frau einen ungeeigneten Mutterboden für seine Einbettung und weitere Entwicklung fand. Die Folge eines solchen schlechten mütterlichen Nährbodens ist eine Verringerung der Blutzufuhr zum Embryo, also vor allem eine ungenügende Sauerstoff-Versorgung. Im Tierversuch führt Sauerstoffmangel stets zu einem Sistieren der Embryonalentwicklung (Stockard). Dewitz konnte bei Insekten und niederen Tieren durch Sauerstoffmangel sogar Mißbildungen hervorrufen und erklärt diese auf dem Umweg über Autointoxikationen, die durch Verlangsamung der Oxydationsvorgänge im Embryo bei ungenügender Sauerstoffversorgung entstehen. Für den Menschen können die Verhältnisse bei Zwillingsschwangerschaften als Beweis herangezogen werden. Jeder der zweieiigen Zwillinge besitzt seine eigene Plazenta und sein eigenes stets getrenntes Gefäßgebiet. Auch für den Fall, daß 2 Eier sich dicht nebeneinander ansiedeln und sich die Zotten gegenseitig verfilzen, bleiben doch beide Gefäßgebiete getrennt. Eineiige Zwillinge besitzen eine gemeinsame Plazenta, ihre Gefäßgebiete stehen also stets miteinander in Verbindung, immer im Bereich der Plazentarzotten, seltener durch größere Gefäße. Ist dieser „dritte Kreislauf" asymmetrisch, so wird die Blutversorgung eines Zwillings vernachlässigt werden. Mit diesen verschiedenen Verhältnissen der Blutversorgung bei Zwillingsschwangerschaften stimmt überein, daß Mißbildungen und pathologische Zustände bei eineiigen Zwillingen weit häufiger sind

als bei zweieiigen (Strassmann). Der extreme Fall von Ernährungsstörungen bei eineiigen Zwillingen ist der Foetus papyraceus, der bei zweieiigen Zwillingen nur selten vorkommt und dann durch Raumbeengung erklärt werden kann.

Auf den Zusammenhang zwischen Ernährungsstörungen und Mißbildungen hat erstmals Franklin P. Mall hingewiesen, nach dessen Ansicht beim Menschen nur selten eine Verderbnis der Keimzellen als Grundlage von Mißbildungen angenommen werden darf. Seine Untersuchungen erstrecken sich auf Aborteier der ersten 2 Schwangerschaftsmonate. 7% dieser Eier sind hochgradig verändert und enthalten ausgesprochene Fehlbildungen. Darüber hinaus aber zeigt ein großer Teil der anscheinend gesunden Eier geringere oder stärkere Veränderungen in der Struktur des Chorion. Die Chorionzotten sind ungleichmäßig und schlecht entwickelt, häufig nur mehr inselförmig auf dem Chorion angeordnet oder schleimig entartet. In einigen Fällen sind sie voligepfropft mit syncytialen Zellen und Leukocyten und umgeben von Blut und leukocytenreichem Schleim. Das Syncytium ist atrophisch, häufig nekrotisch. Es ist klar, daß solche Veränderungen den Stoffaustausch zwischen mütterlichem und kindlichem Blut sehr stark beeinträchtigen müssen. Ausgeprägte Mißbildungen fand Mall nur bei einem Teil und vor allem bei den älteren dieser veränderten Eier. Aber bei allen Embryonen mit derart verändertem Chorion zeigten sich regelmäßig „Abweichungen stärkeren oder geringeren Grades, welche als Vorläufer von wirklichen Mißbildungen angesehen werden müssen." (Mall).

Die häufigste Ursache derartiger Veränderungen am Ei ist nach Mall die Endometritis, die ja eine Implantation des Eies nicht unmöglich macht. Mall konnte eine Gruppe von Frauen aufstellen, die ein oder mehrere gesunde Kinder geboren hatten und dann plötzlich zu abortieren begannen, weil inzwischen eine Infektion des Uterus eingetreten war. Umgekehrt ist es wichtig, daß gerade der kriminelle Abortus in ⅓ der Fälle eine Endometritis oder sonstige Störungen, zum Beispiel durch zu starkes Auskratzen, im Gefolge hat.

In den Kreis dieser Betrachtungen gehört auch die Atrophie des Uterus, die physiologisch während der Laktation und im Senium besteht. Pathologisch kann sie bei Erkrankungen inkretorischer Drüsen oder schweren Allgemeinerkrankungen (Anaemien, Leukaemien, Morphinismus) auftreten. Des öfteren ist sie auch Folgezustand einer schweren Endometritis oder Metritis. Die histologischen Veränderungen sind bei der physiologischen und bei der pathologischen Form gleich. Die Schleimhaut ist niedrig, drüsenarm, die Gefäße hyalin degeneriert. Es ist einleuchtend, daß eine in dieser Weise veränderte Uterusschleimhaut einen sehr schlechten Nährboden für das Ei darstellt. Praktisch wichtiger als die voll ausgebildete Atrophie, bei der das Ei sich ja gar nicht mehr implantieren kann, sind die Übergangszustände. Ge-

rade bei Frauen, die kurz vor dem Klimakterium stehen, ist daran zu denken, daß die Uterusschleimhaut bereits Involutionsvorgänge aufweisen kann, die eine normale Ernährung des Eies unmöglich machen.

Auch der Sitz der Plazenta kann für die Ernährung von Bedeutung sein. So kann z. B. eine Plazenta marginalis, bei der das Ei gewöhnlich schmalbasig und oberflächlich implantiert ist, zu einer Veränderung der Blutversorgung führen. Der Einfluß einer Implantation an ungeeigneter Stelle erhellt am besten aus den Angaben Mall's, daß 96% aller extrauterinen Graviditäten zu Mißbildungen führen.

Welcher von den erwähnten Faktoren in unserem Falle die Ernährungsstörungen bedingt hat, kann nicht mehr festgestellt werden, da eine histologische Untersuchung der Uterusschleimhaut damals nicht vorgenommen wurde. Die Annahme einer Endometritis ist bei der Häufigkeit dieser Erkrankung nicht auszuschließen. Es darf jedoch auch nicht außer Acht gelassen werden, daß die Mutter bei dieser zweiten Geburt 42 Jahre alt war und daß zwischen der ersten und zweiten Geburt eine Pause von 8 Jahren bestand. Die Möglichkeit, daß diese Umstände bereits zu präklimakterischen Veränderungen der Uterusschleimhaut geführt haben, ist nicht von der Hand zu weisen.

Wenn es so in unserem Falle von multiplen, in ihrer Gesamtheit atypischen Mißbildungen auch nicht möglich ist, einen lückenlosen Beweis für eine Entstehung infolge Ernährungsstörung zu bringen, so kann doch gesagt werden, daß die Annahme dieser Ernährungsstörung keineswegs gezwungener ist als die einer ererbten Keimzellenschädigung. Die Ausführungen zeigen, daß auch schwere körperliche Mißbildungen aus anderen als nur keimbedingten Ursachen entstehen können; sie zeigen weiter, wie schwer es im Einzelfall sein kann, diese für die Gesamtheit wie für den Einzelnen wichtige Entscheidung zu treffen. Möge die Mitteilung die Aufmerksamkeit der Geburtshelfer und Frauenärzte darauf lenken, wie weit sie Störungen in der Entwicklung der Schwangerschaft und des Kindes feststellen können bei Erkrankungen des mütterlichen Uterus und besonders bei Frauen, die kurz vor dem Klimakterium noch Kinder bekommen, nachdem vorher eine längere Geburtspause bestand.

Zum Schluß obliegt mir die angenehme Aufgabe, Herrn Professor Dr. Max Lange für die freundliche Überlassung des Falles sowie für die Übernahme des Referates und für seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

LITERATUR

Adler: Die Atrophie des Uterus. Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4.

Broman: Allgemeine Mißbildungslehre. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. XIV, 1.

Debrunner: Über die Entstehung von Mißbildungen. Mon. Schr. f. Kinderheilkunde. 42, 1/5.

Grosser: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Plazenta in Halban-Seitz, Bd. VI.

Hellner: Untersuchungen über die amniogene Entstehung der Gliedmaßenmißbildungen. Arch. f. klin. Chir. 172, 1/2, 1932.

Hertwig G.: Physiologie der normalen Entwicklung. Hdb. der normalen und pathologischen Physiologie, XIV, 1.

Hirszfeld, L. u. Zborowski, H.: Über die Grundlagen des serologischen Zusammenlebens zwischen Mutter u. Frucht. Klin. Wschr. 1926, 741—744.

— Blutgruppen-Untersuchungen bei Mutter und Kind in 2300 Fällen, darunter solche bei Vater, Mutter und Kind in 1000 Fällen. Ztschr. Konstit.lehre, Bd. 15, 1930, H. 2, 177—204.

Hoehne O.: Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt in Stoeckel, Lehrbuch d. Geburtshilfe, 1931.

Jansen, M.: Runzelung und Zusammenrollung der Fruchtachse bei angeborenen Mißbildungen. 25. Verh. Dtsch. orthop. Ges. 1930.

Isigkeit: Untersuchungen über die Heredität orthopädischer Leiden. Arch. f. orthop. u. Unfall-Chir. Bd. 25 und 26.

Kiewe: Zur Frage der Aetiologie der sogen. Spontanamputationen. Ztschr. orthop. Chir. 1933. 58, 1/2.

— Anamnestische Erhebungen bei angeborenen Deformitäten und Krankheiten. Med. Welt. 1928, H. 8.

— Zur Frage der „Fruchtschädigung" als Ursache angeborener Deformitäten und Krankheiten. Ztschr. orthop. Chir. 58, S. 20, 59, 305, 345, 481.

Kreuz L.: Klumpfußuntersuchungen. Arch. f. Orthop. 25, 1.

Lange F.: Lehrbuch der Orthopädie.

Lange-Spitzy: Orthopädie im Kindesalter i. Handb. d. Kinderheilkunde v. Pfaundler-Schlossmann, Bd. 8.

Mall, Franklin P.: Pathologie des menschl. Eies im Handb. d. Entwickl. Geschichte des Menschen. v. Keibel-Mall Bd. I.

Müller Fr. v.: Keimverderbnis und Fruchtschädigung. Med. Klin. 1924. 48/49.

Pfaundler: Biologisches und allg. Pathologisches über die früheren Entwicklungsstufen. Handb. der Kinderheilkunde v. Pfaundler-Schlossmann, Bd. I.

Schwalbe E.: Allgem. Mißbildungslehre. 1906.

Schwalbe-Meyer: Studien zur Pathologie der Entwicklung, Bd. I und II.

Thomsen, Oluf: Die Beziehungen zwischen den Blutgruppen und anderen erblich bedingten Eigenschaften, insbesondere krankhaften Zuständen. In Steffan: Handbuch der Blutgruppenkunde. 1932.

Valentin: Beitr. zur Aetiol. d. kongenit. Mißbildungen. 21. Verh. Dtsch. orthop. Ges. 1926.

— Klinische Beiträge zum Wesen der Mißbildungen. Arch. f. Orthopädie und Unfallchir. 28. 1930.

Verschuer v.: Neueste Ergebnisse der Erblehre und ihre Bedeutung für die Medizin. 26. Verh. d. Dtsch. Orthop. Ges. 1931.
— 2 erbärztliche Gutachten über schwere angeborene Mißbildung. Erbarzt 1935. S. 46.
Wolff Br.: Biolog. Beziehungen zwischen Mutter und Kind während der Schwangerschaft. Studien zur Pathologie d. Entwicklung Bd. I, 1913.
Zappert: Über röntgenogene foetale Mikrocephalie. Arch. Kinderheilk. 1926. 80. H. 1.

LEBENSLAUF

Am 2. III. 1910 bin ich als Sohn des Kaufmanns Gustav Spissmann und seiner Ehefrau Emma, geb. Drollinger in Karlsruhe geboren.

An Ostern 1916 trat ich in die Volksschule in Karlsruhe ein. Von Herbst 1919 bis Ostern 1928 besuchte ich das Realgymnasium Goetheschule in Karlsruhe, wo ich am 6. III. 1928 meine Reifeprüfung ablegte. Meine 5 ersten Semester von Ostern 1928 bis Sommer 1930 studierte ich in Heidelberg, wo ich am 2. 8. 30 mein Physikum ablegte. Im W.S. 30/31 studierte ich in München, im S.S. 31 in Wien, im W.S. 31/32 wieder in Heidelberg und ab S.S. 32 in München. Hier beendete ich am 2. 8. 1934 mein Staatsexamen.